

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Bescheinigung

Die HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT in Frankfurt am Main/  
Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Blisterverpackung"

am 28. Oktober 1996 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wieder-  
gabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Sym-  
bole B 65 D und B 32 B der Internationalen Patentklassifika-  
tion erhalten.

München, den 8. Oktober 1997  
Der Präsident des Deutschen Patentamts  
Im Auftrag

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the text 'Im Auftrag'.

Nietiedt

Aktenzeichen: 196 44 675.9

**Beschreibung****Blisterverpackung**

Die vorliegenden Erfindung betrifft eine Blisterverpackung, bei der die Bodenfolie und die Abdeckfolie sich leicht verarbeiten lassen, gute Barriereigenschaften, insbesondere gegen Wasserdampf aufweisen, gute Recycelbarkeit zeigen und eine einfache Handhabung durch den Endanwender ermöglichen.

5

Als Verpackung für verschiedenste Gegenstände werden immer häufiger Blisterverpackungen gewählt, da diese Verpackungsform vielfältige

Gestaltungsmöglichkeiten bietet und einem mechanisierten Verpackungsprozess entgegen kommt. Ausgangsmaterial für eine Blisterverpackung ist eine thermisch verformbare Folie. Es handelt sich dabei um Kunststofffolien, die durch Erwärmen in einen Zustand gebracht werden, in welchem sie sich relativ leicht durch Anwendung von pneumatischem Über- oder Unterdruck oder durch Stempel verformen lassen. Durch geeignete Wahl der Formwerkzeuge lassen

sich so Vertiefungen (Blister) in die Folie (Bodenfolie) einbringen, die der Gestalt des zu verpackenden Gegenstandes angepaßt werden können. Nach diesem Verformungsschritt wird der zu verpackende Gegenstand in den entstandenen Blister eingebracht. Nach dem Befüllen des Blisters wird auf die Bodenfolie eine Abdeckfolie aufgebracht, die den zu verpackenden Gegenstand in seinem Blister einschließt. Durch die Wahl einer transparenten Bodenfolie bietet sich die Möglichkeit den verpackten Gegenstand optimal zu präsentieren.

20

Produktinformationen können auf die Außenseite der Abdeckfolie aufgebracht werden.

Die am häufigsten verwendete Kombination zum Verpacken von Arzneimitteln in Blisterverpackungen ist Polyvinylchlorid (PVC) als Bodenfolie und Aluminiumfolie

25

als Abdeckfolie. Zur Erhöhung der Barrierewirkung gegen Gase, insbesondere Wasserdampf wird die PVC Bodenfolie häufig mit PVDC beschichtet. Zur Vermeidung von Umweltbelastungen, die beim Verbrennen von PVC auftreten (Entwicklung von Chlorwasserstoff) werden seit Jahren Anstrengungen unternommen, die PVC Bodenfolie durch andere Materialien zu ersetzen.

5

Bodenfolien aus Polypropylen (PP) bieten eine bessere Wasserdampfsperrwirkung als PVC-Folien und sind unter ökologischen Gesichtspunkten unbedenklicher. Der Nachteil ist jedoch die schlechtere Tiefziehbarkeit und der höhere Schrumpf dieses Materials.

10

Das zur Zeit fast ausschließlich als Abdeckfolie für Blisterverpackungen für Pharmazeutika verwendete Material ist eine dünne Aluminiumfolie. Die Haftung an der Bodenfolie, meist PVC, wird durch die Vorbeschichtung der Aluminiumfolie mit einem Heißsiegellack als Klebersystem erreicht.

15

Blisterverpackungen die nach dem Prinzip einer Bodenfolie aus Kunststoff und einer Abdeckfolie aus Aluminium aufgebaut sind, haben jedoch den Nachteil, daß sie einem Recycling oder einer sinnvollen Entsorgung nur schwer zugeführt werden können.

20

Durch Bodenfolie und Abdeckfolie auf Basis von Polypropylenfolien wird die Recycelbarkeit der Blisterverpackungen verbessert. Die Verarbeitung vor allem der Bodenfolie auf den vorhandenen Blisterverpackungsmaschinen ist jedoch problematisch. Deshalb ist die Verwendung von Blisterverpackungen auf der Basis von Polypropylenfolien bislang nicht sehr verbreitet.

25

Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Blisterverpackungen für Arzneimittel zeigen die Verwendung von amorphen Polyolefinen, die sich durch gutes Verarbeitungsverhalten und hohe Barrieren gegen Wasserdampf auszeichnen. So beschreiben EP-A-570 188 und EP-A-631 864 die Verwendung von Polyolefinen mit cyclischen Olefinen als Polymerbaustein.

30

Neben der automatisierten Verpackung und Präsentation des im Blister geschützten Produktes bietet die Blisterverpackung durch die Wahl von Bodenfolien und Abdeckfolien mit bestimmten Eigenschaften weitere Funktionalitäten. Für das Verpacken von empfindlichen Arzneimitteln in Form von Tabletten, Kapseln oder ähnlichem bietet die Auswahl geeigneter Bodenfolien und Abdeckfolien die Möglichkeit das Einwirken von Luftfeuchtigkeit und Sauerstoff wesentlich zu reduzieren und so die Lagerzeiten zu erhöhen. Bei dieser Anwendung sind die Anforderungen an die Bodenfolie und die Abdeckfolien vielfältig. Neben den geforderten Barriereigenschaften muß die Bodenfolie auch ein sehr gutes Tiefziehverhalten besitzen, welches eine gute Ausformung der Blister mit möglichst gleichmäßiger Wanddickenverteilung und hohe Tiefziehggeschwindigkeiten erlaubt. Bodenfolie und Abdeckfolien müssen eine gute Haftung zueinander aufweisen, um das sichere Verschließen der einzelnen Blister zu gewährleisten. Die Abdeckfolie sollte ebenso eine hohe Barriere vor allem gegen Luftfeuchtigkeit (Wasserdampf) aufweisen und bedruckbar sein, um Informationen aufnehmen zu können. Die Abdeckfolie muß leicht durchdrückbar sein, um eine einfache Entnahme des Arzneimittels durch Pressen auf den Blister zu gewährleisten. Für besondere Anwendungen die Abdeckfolie auch leicht abziehbar sein.

20

Die Abdeckfolie sollte eine ähnlich hohe Barrierewirkung besitzen wie die Bodenfolie um das Eindringen von Wasserdampf oder anderen Gasen möglichst auszuschließen. Die Forderung lautet hier, daß die Abdeckfolie eine ebenso hohe Barriere gegen Wasserdampf aufweisen sollte wie die tiefgezogenen Blister der Bodenfolie. Dieses kann erreicht werden, indem ein Material mit einer wesentlich höheren Barrierewirkung eingesetzt wird. Infolgedessen kann dieses Material in einer Dicke eingesetzt werden, die wesentlich unter der Bodenfolie im Blister liegt. Wird ein Material mit einer vergleichbaren Barriere eingesetzt, so muß die Dicke der Abdeckfolie entsprechend angepaßt werden. Die Abdeckfolie sollte bevorzugt leicht durchdrückbar sein, so daß die Entnahme der festen Arzneimittel durch einfaches Drücken auf den ausgeformten Blister geschehen

30

kann. Die Abdeckfolie sollte eine genügende mechanische Stabilität aufweisen um auf den verwendeten Blisterverpackungsmaschinen ohne Störungen verarbeitet werden zu können.

5

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine Blisterverpackung bereitzustellen, bei der sich die Bodenfolie und die Abdeckfolie leicht verarbeiten lassen, gute Barriereigenschaften, insbesondere gegen Wasserdampf aufweisen, gute Recyclierbarkeit zeigen und eine einfache Handhabung durch den Verarbeiter und Endanwender ermöglichen.

10

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird gelöst durch eine Blisterverpackung, wobei mindestens die Abdeckfolie und/oder Bodenfolie einen Mono oder Multischichtfilm enthalten, der mindestens eine Schicht aus einem Cycloolefinpolymer oder Mischungen aus Cycloolefinpolymeren und einem oder mehreren Thermoplasten aufweist.

15

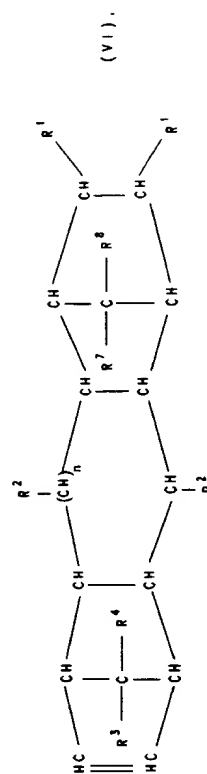
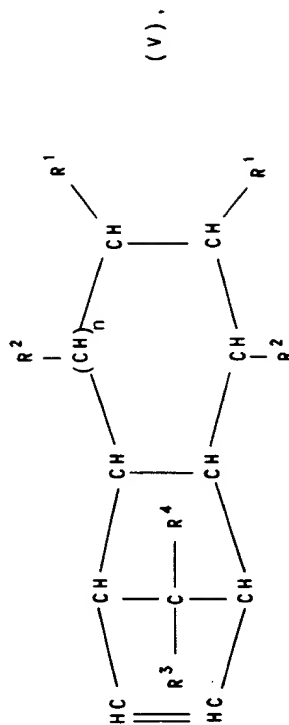
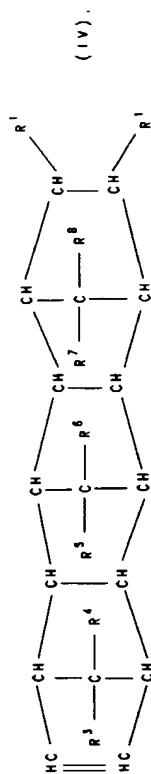
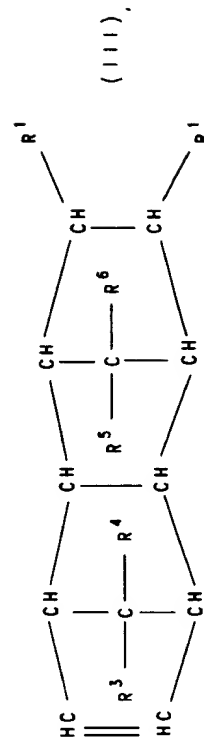
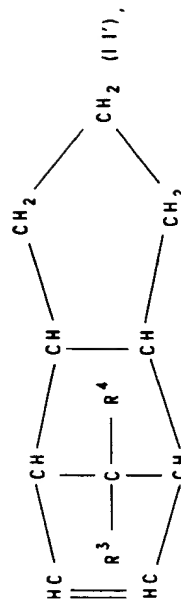
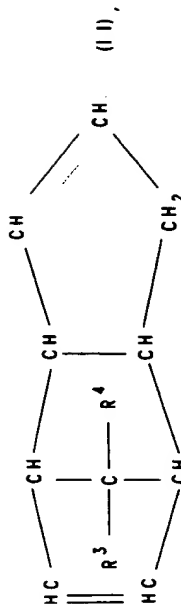
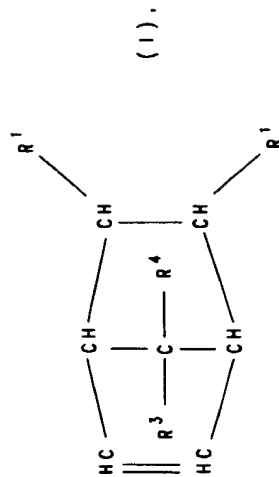
Der Film weist bei einer relativen Feuchte von etwa 85% und einer Temperatur von etwa 23 °C bevorzugt eine Wasserdampfpermeation von  $\leq 0,05 \text{ g/m}^2\text{d}$ , eine Durchstoßfestigkeiten von  $\leq 20 \text{ N}$  und eine Dicke von  $\leq 100 \mu\text{m}$  aufweist.

20

Der im Sinne der Erfindung besonders geeignete Film enthält mindestens ein Cycloolefinpolymer ausgewählt aus Polymeren enthaltend 0,1 bis 100 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 99,9 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse des Cycloolefinpolymers, polymerisierte Einheiten mindestens eines cyclischen

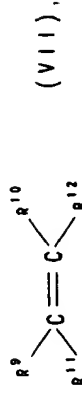
25

Olefins der Formeln I, II, II', III, IV, V oder VI



5 worin  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom oder einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Kohlenwasserstoffrest, wie einen linearen oder verzweigten  $C_1$ - $C_8$ -Alkylrest,  $C_6$ - $C_{18}$ -Arylrest,  $C_7$ - $C_{20}$ -Alkylarylfrest, einen cyclischen oder acyclischen  $C_2$ - $C_{20}$ -Alkenylrest bedeuten, oder einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Ring bilden, wobei gleiche Reste

R<sup>1</sup> bis R<sup>8</sup> in den verschiedenen Formeln I bis VI eine unterschiedliche Bedeutung haben können, worin n Werte von 0 bis 5 annehmen kann, und 50 bis 99,9 mol-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung des Cycloolefincopolymers, polymerisierte Einheiten, welche sich ableiten von einem oder mehreren acyclischen Olefinen der Formel VII



worin R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, einen linearen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Kohlenwasserstoffrest wie einen C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylrest oder einen C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Arylrest bedeuten.

Die Cycloolefinpolymere können auch durch ringöffnende Polymerisation mindestens eines der Monomere mit den Formeln I bis VI und anschließender Hydrierung der erhaltenen Produkte erhalten werden.

Außerdem kann das erfindungsgemäße Cycloolefincopolymer 50 bis 99,9 mol-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung des Cycloolefincopolymers, polymerisierte Einheiten enthalten, welche sich ableiten von einem oder mehreren monocyclischen Olefinen der Formel VIII



worin n eine Zahl von 2 bis 10 ist.

Der Anteil der polymerisierten Einheiten, die sich ableiten von cyclischen, insbesondere polycyclischen Olefinen beträgt bevorzugt 3 bis 25 mol-%

bezogen auf die Gesamtzusammensetzung des Cycloolefincopolymers. Der Anteil der polymerisierten Einheiten, die sich ableiten von acyclischen Olefinen beträgt bevorzugt 75 bis 97 mol% bezogen auf die Gesamtzusammensetzung des Cycloolefincopolymers.

Bevorzugt bestehen die Cycloolefincopolymere aus polymerisierten Einheiten, die sich ableiten von einem oder mehreren polycyclischen Olefinen, insbesondere polycyclischen Olefinen der Formeln I oder III, und polymerisierten Einheiten, die sich ableiten von einem oder mehreren acyclischen Olefinen der Formel VII, insbesondere α-Olefinen mit 2 bis 20 C-Atomen. Insbesondere sind Cycloolefincopolymere bevorzugt, die aus polymerisierten Einheiten bestehen, die sich ableiten von einem polycyclischen Olefin der Formel I oder III und einem acyclischen Olefin der Formel VII. Weiterhin bevorzugt sind Terpolymere, die aus polymerisierten Einheiten bestehen, die sich ableiten von einem polycyclischen Monoolefin der Formel I oder III, einem acyclischen Monoolefin der Formel VII und einem cyclischen oder acyclischen Olefin, welches mindestens zwei Doppelbindungen enthält (Polyen), insbesondere cyclische, bevorzugt polycyclische Diene wie Norbornadien oder cyclische, besonders bevorzugt polycyclische Alkene, die einen C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenylrest tragen wie Vinylnorbornen.

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Cycloolefincopolymere Olefine mit Norbornengrundstruktur, besonders bevorzugt Norbornen, Tetracyclododecen und gegebenenfalls Vinylnorbornen oder Norbornadien. Bevorzugt sind auch Cycloolefincopolymere, die polymerisierte Einheiten enthalten, die sich ableiten von acyclischen Olefinen mit endständigen Doppelbindungen wie α-Olefinen mit 2 bis 20 C-Atomen, besonders bevorzugt Ethylen oder Propylen. Besonders bevorzugt sind Norbornen/Ethylen- und Tetracyclododecen/Ethylen-Copolymere.

Bei den Terpolymeren sind besonders bevorzugt Norbornen/Vinylnorbornen/Ethylen-, Norbornen/Norbornadien/Ethylen-, Tetracyclododecen/Vinylnorbornen/

Ethylen-, Tetracyclododecen/Vinyltracyclododecen/Ethylen-Terpolymere. Der Anteil der polymerisierten Einheiten, die sich ableiten von einem Polyen, bevorzugt Vinylnorbornen oder Norbornadien, liegt bei 0,1 bis 50 mol-%, vorzugsweise bei 0,1 bis 20 mol-%, der Anteil des acyclischen Monoolefins der Formel VII beträgt 50 bis 99,9 mol-%, bevorzugt 75 bis 97 mol-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung des Cycloolefincopolymers. In den beschriebenen Terpolymeren liegt der Anteil des polycyclischen Monoolefins bei 0,1 bis 50 mol-%, bevorzugt 3 bis 25 mol-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung des Cycloolefincopolymers.

10

Das erfindungsgemäße Cycloolefincopolymer enthält vorzugsweise mindestens ein Cycloolefincopolymer, welches polymerisierte Einheiten enthält, die sich ableiten lassen von polycyclischen Olefinen der Formeln I, und polymerisierte Einheiten, die sich ableiten lassen von acyclischen Olefinen der Formel VII.

15

Die erfindungsgemäßen Cycloolefinpolymere können hergestellt werden bei Temperaturen von -78 bis 200 °C und einem Druck von 0,01 bis 200 bar, in Gegenwart eines oder mehrerer Katalysatorsysteme, welche mindestens eine Übergangsmetalverbindung und gegebenenfalls einen Kokatalysator und gegebenenfalls ein Trägermaterial enthalten. Als Übergangsmetalverbindungen eignen sich Metallocene, insbesondere stereorigide Metallocene. Beispiele für Katalysatorsysteme, welche für die Herstellung der erfindungsgemäßen Cycloolefinpolymere geeignet sind, sind beschrieben in EP-A-407 870, EP-A-485 893 und EP-A-503 422. Auf diese Referenzen wird hier ausdrücklich Bezug genommen.

25

Beispiele für eingesetzte Übergangsmetalverbindungen sind:

rac-Dimethylsilyl-bis-(1-indenyl)-zirkondichlorid,  
 rac-Dimethylgermyl-bis-(1-indenyl)-zirkondichlorid,  
 rac-Phenylmethylsilyl-bis-(1-indenyl)-zirkondichlorid,  
 rac-Phenylvinylsilyl-bis-(1-indenyl)-zirkondichlorid,

30

1-Silacyclobutyl-bis-(1-indenyl)-zirkondichlorid,  
 rac-Diphenylsilyl-bis-(1-indenyl)-hafniumdichlorid,  
 rac-Phenylmethylsilyl-bis-(1-indenyl)-hafniumdichlorid,  
 rac-Diphenylsilyl-bis-(1-indenyl)-zirkondichlorid,  
 rac-Ethylen-1,2-bis-(1-indenyl)-zirkondichlorid,  
 Dimethylsilyl-(9-fluorenyl)-(cyclopentadienyl)-zirkondichlorid,  
 Diphenylsilyl-(9-fluorenyl)-(cyclopentadienyl)-zirkondichlorid,  
 Bis(1-indenyl)-zirkondichlorid,  
 Diphenylmethylen-(9-fluorenyl)-cyclopentadienyl-zirkondichlorid,  
 Isopropylen-(9-fluorenyl)-cyclopentadienyl-zirkondichlorid,  
 rac-Isopropyliden-bis-(1-indenyl)zirkondichlorid  
 Phenylmethylmethylen-(9-fluorenyl)-cyclopentadienyl-zirkondichlorid,  
 Isopropylen-(9-fluorenyl)-(1-(3-isopropyl)cyclopentadienyl)-zirkondichlorid,  
 Isopropylen-(9-fluorenyl)(1-(3-methyl)cyclopentadienyl)-zirkondichlorid,  
 Diphenylmethylen-(9-fluorenyl)(1-(3-methyl)cyclopentadienyl)-zirkondichlorid,  
 Methylphenylmethylen-(9-fluorenyl)(1-(3-methyl)cyclopentadienyl)-zirkondichlorid,  
 Dimethylsilyl-(9-fluorenyl)(1-(3-methyl)-cyclopentadienyl)-zirkondichlorid,  
 Diphenylsilyl-(9-fluorenyl)(1-(3-methyl)cyclopentadienyl)-zirkondichlorid,  
 Diphenylmethylen-(9-fluorenyl)(1-(3-tert.-butyl)cyclopentadienyl)-zirkondichlorid,  
 Isopropylen-(9-fluorenyl)(1-(3-tert.-butyl)cyclopentadienyl)-zirkondichlorid,  
 Isopropylen-(cyclopentadienyl)-(1-indenyl)-zirkondichlorid,  
 Diphenylcarbonyl-(cyclopentadienyl)-(1-indenyl)-zirkondichlorid,  
 Dimethylsilyl-(cyclopentadienyl)-(1-indenyl)-zirkondichlorid,  
 Isopropylen-(methylcyclopentadienyl)-(1-indenyl)-zirkondichlorid,  
 4-( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)-4,7,7-trimethyl-( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydroindenyl)-zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)-4,7,7-triphenyl-( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydroindenyl)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)-4,7-dimethyl-7-phenyl-( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydroindenyl)]zirkondichlorid,

30

- [4-( $\eta^5$ -3'-tert.-butylcyclopentadienyl)-4,7,7-triphenyl-( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydroindenyl)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -3'-tert.-butylcyclopentadienyl)-4,7-dimethyl-7-phenyl-( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydroindenyl)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -3'-methylcyclopentadienyl)-4,7,7-trimethyl-( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydroindenyl)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -3'-methylcyclopentadienyl)-4,7,7-triphenyl-( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydroindenyl)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -3'-methylcyclopentadienyl)-4,7-dimethyl-7-phenyl-( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydroindenyl)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -3'-isopropylcyclopentadienyl)-4,7,7-trimethyl-( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydroindenyl)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -3'-isopropylcyclopentadienyl)-4,7,7-triphenyl-( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydroindenyl)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)( $\eta^5$ -4,5-tetrahydro-pentalen)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)-4-methyl-( $\eta^5$ -4,5-tetrahydro-pentalen)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)-4-phenyl-( $\eta^5$ -4,5-tetrahydro-pentalen)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)-4-phenyl-( $\eta^5$ -4,5-tetrahydro-pentalen)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -3'-methyl-cyclopentadienyl)( $\eta^5$ -4,5-tetrahydro-pentalen)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -3'-isopropylcyclopentadienyl)( $\eta^5$ -4,5-tetrahydro-pentalen)]zirkondichlorid,  
 [4-( $\eta^5$ -3'-benzyl-cyclopentadienyl)( $\eta^5$ -4,5-tetrahydro-pentalen)]zirkondichlorid  
 [2,2,4Trimethyl-4-( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)-(  $\eta^5$ -4,5-tetrahydro-pentalen)]-zirkoniumdichlorid  
 [2,2,4Trimethyl-4-( $\eta^5$ -3,4-Di-isopropyl)cyclopentadienyl)-(  $\eta^5$ -4,5-tetrahydro-pentalen)]-zirkoniumdichlorid

Die erfindungsgemäß verwendeten COC-Folien zeichnen sich durch spezielle mechanische Eigenschaften aus. Die Folien können auf den verwendeten Maschinen verarbeitet werden und besitzen gleichzeitig eine geringe

30

Durchstoßfestigkeit und eine hohe Barriere, vor allem gegen Wasserdampf. Diese COC-Folien, sind in geeigneter Weise orientiert. Dabei kann es sich um Mono- oder Mehrschichtfolien handeln. Die Folien können organische oder anorganische Füllstoffe enthalten, um die Lichtdurchlässigkeit zu verringern oder die Bedruckbarkeit zu verbessern.

5

Die Herstellung der Cycloolefinpolymere geschieht durch eine heterogene oder homogene Katalyse mit metallorganischen Verbindungen und ist in einer Vielzahl von Patenten beschrieben. Katalysatorsysteme basierend auf Mischkatalysatoren aus Titansalzen und Aluminiumorganen werden in DD-A-109 224 und DD-A-237 070 beschrieben. EP-A-156 464 beschreibt die Herstellung mit Katalysatoren auf Vanadiumbasis. EP-A-283 164, EP-A-407 870, EP-A-485 893 und EP-A-503 422 beschreiben die Herstellung von Cycloolefinpolymeren mit Katalysatoren basierend auf löslichen Metallocenkomplexen. Auf die in diesen Patenten zur Herstellung von COC beschriebenen Herstellungsverfahren und verwendeten Katalysatorsysteme wird hiermit ausdrücklich bezug genommen.

15

Eine wichtige Anforderung für Abdeckfolien ist die sichere Handhabung auf den verwendeten Maschinen. Extrudierte nicht orientierte COC Folien sind spröde und lassen sich unter erschwerten Bedingungen nur sehr schlecht weiterverarbeiten, vgl. DE-A-4304309. So neigen sie dazu beim Aufwickeln bzw. Abwickeln unter Zug leicht einzureißen oder zu zerreißen. Aus diesem Grund muß die mechanische Festigkeit erhöht werden. Dies kann durch

20

Orientieren (mono- oder biaxiale Reckung) der Folien geschehen. Solchermaßen orientierte Folien lassen sich wesentlich besser verarbeiten, ohne daß sie die geschilderten Nachteile aufweisen, vgl. DE-A-4304309. Die Durchstoßfestigkeit von orientierten Folien wurde nach DIN 53373 untersucht. Als Maß für die Durchstoßfestigkeit kann die Durchstoßarbeit herangezogen werden. Es wurde nun festgestellt, daß mit der Orientierung die Durchstoßfestigkeit der Folien zunimmt. Die gemessenen Werte waren ausnahmsweise größer als die der nicht

30

orientierten Folien vergleichbarer Dicke. In DE-A-4414669 wird ein Wert von 450 N/mm als zu hoch für einen sinnvollen Einsatz der Folie als Abdeckfolien für Blisterverpackungen angegeben. Für empfindliche Arzneimittel werden niedrigere Werte angestrebt. Als eine erste Orientierung können die Werte der Durchstoßfestigkeiten für Aluminiumfolien herangezogen werden. Die Durchstoßfestigkeit einer Aluminiumfolie (16 µm) liegt bei 90 N/mm. Eine leichte Entnahme der Arzneimittel aus den Blisterverpackungen ist bei Verwendung von orientierten COC-Folien deshalb nicht mehr gewährleistet. Aufgrund der vergleichbaren Wasserdampfsperrewirkung der COC-Bodenfolie und der Abdeckfolie läßt sich die Dicke der Abdeckfolie nicht beliebig absenken, um so die Durchstoßfestigkeit anzupassen. Deshalb sollte die Dicke der Abdeckfolien auf Basis von COC im Bereich von 20 bis 150 µm liegen.

Es konnte nun jedoch überraschend gefunden werden, daß COC-Folien, die eine sehr spezifische Orientierung erhalten haben, sich ohne die beschriebenen Nachteile verarbeiten lassen und eine relativ geringe Durchstoßfestigkeit besitzen. Die Durchstoßfestigkeit ist vergleichbar mit der von Aluminiumfolien, die als Abdeckfolien für Blisterverpackungen verwendet werden. Wichtig ist dabei, daß die Orientierungsbedingungen so gewählt werden, daß die Durchstoßfestigkeit im Bereich von 50 bis 300 N/mm, bevorzugt im Bereich von 80 bis 200 N/mm liegt. Um eine sichere Verarbeitung zu gewährleisten, muß die Folie in Maschinenaufrichtung eine genügend hohe mechanische Festigkeit aufweisen. Die Folie sollte deshalb eine Reißdehnung von > 3% und eine Reißfestigkeit von > 40 MPa besitzen. In Querrichtung sollten diese Werte geringer sein, um die niedrige Durchstoßfestigkeit der Folie zu gewährleisten.

Die Wasserdampfsperrewirkung dieser Filme ist vergleichbar mit den Werten wie sie für unverstreckte COC-Folien beobachtet werden. Die Orientierung hat daher keinen deutlichen Einfluß auf die Barrierewirkung der Folien. Die Dicken der Abdeckfolien auf der Basis von COC-Folien sollten deshalb im Bereich der Dicken der Folien im ausgeformten Blister liegen. Damit ergeben sich

Foliendicken für die Abdeckfolien im Bereich von 20 bis 150 µm, bevorzugt im Bereich von 40 bis 100 µm.

Die Wasserdampfsperrewirkung wird durch die Zugabe von organischen oder anorganischen Zusätzen nicht signifikant beeinflusst. Sie liegt im Bereich von 0,2 bis 0,4 g/m<sup>2</sup>\*d für eine Foliendicke von 100 µm. Durch die Zugabe der Zusätze lassen sich eingefärbte oder opak weiße oder farbige Folien herstellen. Dadurch lassen sich die Verpackungen von Arzneimittel farblich kennzeichnen, die Lichtdurchlässigkeit für lichtempfindliche Arzneimittel erhöhen oder die Bedruckbarkeit der Folien verbessern. Die Bedruckbarkeit der Abdeckfolien aus COC läßt sich verbessern, indem die Polarität der Oberfläche durch geeignete Methoden erhöht wird. Dies kann durch eine Koronabehandlung der Folie geschehen. Bei den Zusätzen kann es sich um organische Polymere wie Polypropylen oder Polyethylen als Homo- oder Copolymere, Polyester, Polyamide, Polycarbonat, Polyacetale, Acrylat- und Methacrylatpolymere handeln. Als anorganische Pigmente können Titandioxid, Bariumsulfat, Calciumsulfat, Calciumcarbonat oder Bariumcarbonat eingesetzt werden.

Die Erfindung wird anhand einer Zeichnung und Beispielen näher erläutert.

### Zeichnung

Die Zeichnung besteht aus zwei Figuren.

Fig. 1 zeigt die Herstellung der Bodenfolie mit einem Formwerkzeug.

Fig. 2 zeigt den Längsschnitt durch eine Blisterverpackung.

Die in Fig. 1 gezeigte Herstellung der Bodenfolie erfolgt in vier Schritten. Im ersten Schritt (1) wird die vorgeheizte Folie im Formwerkzeug eingeklemmt. Im zweiten Schritt (2) wird die Folie gestreckt. Im dritten Schritt (3) wird der Blister geformt. Im vierten Schritt (4) werden die Schrauben des Formwerkzeugs



entspannt und die Bodenfolie entnommen. In Fig. 2 wird ein Blister bestehend aus einer Bodenfolie (a) und einer Abdeckfolie (b) gezeigt.

Beispiele

Beispiel 1

Aus einem Copolymer aus Ethylen und 2-Norbornen mit einem Ethylengehalt (<sup>13</sup>C-NMR) von 45 Mol-%, hergestellt mit Metallocenkatalysator, einer Glasstufe (DSC, 20°C/min, Mittelpunkt) von 140°C, einer Lösungsviskosität (0,5 gew.-%ige Lösung in Dekalin bei 135°C) von 58 ml/g und einem Molekulargewicht von M<sub>w</sub>: 42000 g/mol und M<sub>n</sub>: 19500 g/mol (GPC, Polyethylen-Standards, o-Dichlorbenzol, T = 135°C) wurde eine nicht orientierte Folie mit einer Dicke von 80 µm hergestellt. Die Folie war sehr spröde und brach leicht. Die mechanischen Eigenschaften dieser Folie waren wie folgt: (Mittelwerte aus drei Messungen):

Eigenschaft	
Dicke (µm)	30
Elastizitätsmodulus (MPa)	2350
Reißfestigkeit (MPa)	60
Reißdehnung (%)	2
Durchstoßfestigkeit (N/mm)	60

Beispiel 2

Aus dem Polymer, wie es in Beispiel 1 beschrieben ist, wurde ein nicht orientierter Film mit einer Dicke von 300 µm hergestellt. Aus dem Film wurden Quadrate mit einer Kantenlänge 20 cm ausgeschnitten und in einen Streckrahmen gespannt. Nach 5 Minuten Vorheizen bei einer Temperatur von 150°C wurde der Film simultan und biaxial um den Faktor 3 verstreckt. Nach dem Verstrecken wurden die Kanten (ca. 5 cm) abgetrennt. Der resultierende



Film hatte folgende Eigenschaften (Mittelwerte aus drei Messungen):

Eigenschaft	
Dicke (µm)	30
Elastizitätsmodulus (MPa)	3350
Reißfestigkeit (MPa)	92
Reißdehnung (%)	45
Durchstoßfestigkeit (N/mm)	550

Beispiel 3

Aus dem Polymer, wie es in Beispiel 1 beschrieben ist, wurde ein nicht orientierter Film mit einer Dicke von 100 µm hergestellt. Aus dem Film wurden Quadrate mit einer Kantenlänge 20 cm ausgeschnitten und in einen Streckrahmen gespannt. Nach 5 Minuten Vorheizen bei einer Temperatur von 150°C wurde der Film simultan um den Faktor 1,2 in einer Richtung und um den Faktor 3,0 in der anderen Richtung verstreckt. Nach dem Verstrecken wurden die Kanten (ca. 5 cm) abgetrennt. Der resultierende Film hatte folgende Eigenschaften (Mittelwerte aus drei Messungen):

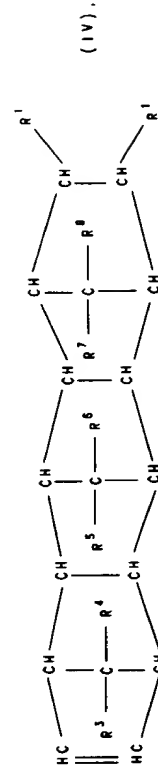
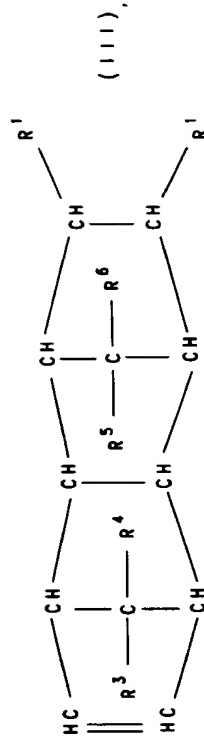
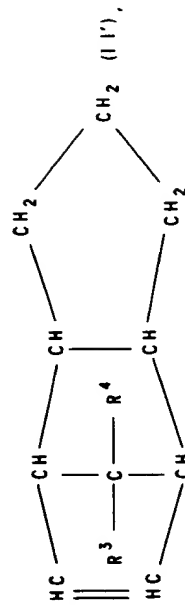
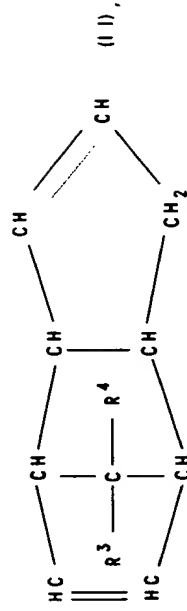
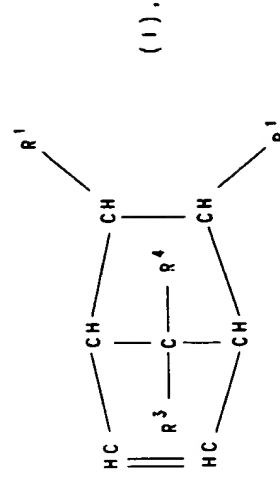
Eigenschaft	Streckfaktor: 1,2	Streckfaktor: 3,0
Dicke (µm)	30	30
Elastizitätsmodulus (MPa)	2500	3600
Reißfestigkeit (MPa)	55	95
Reißdehnung (%)	2	30
Durchstoßfestigkeit (N/mm)	120	120

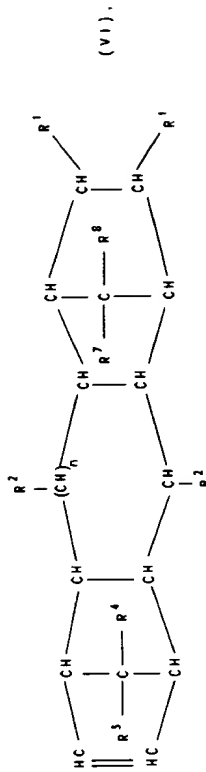
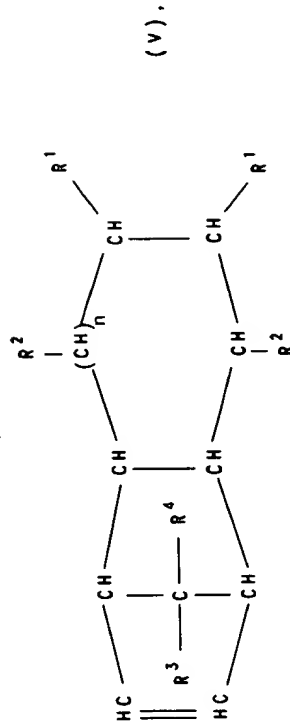
# Patentansprüche

1. Blisterverpackung, wobei mindestens die Abdeckfolie und/oder Bodenfolie einen Mono oder Multischichtfilm enthalten, der mindestens eine Schicht aus einem Cycloolefinpolymer oder Mischungen aus Cycloolefinpolymeren und einem oder mehreren Thermoplasten aufweist.

2. Blisterverpackung nach Anspruch 1, wobei der Film eine Wasserdampfpermeation von  $\leq 0,05 \text{ g/m}^2\text{d}$ , eine Durchstoßfestigkeiten von  $\leq 20 \text{ N}$  und eine Dicke von  $\leq 100 \mu\text{m}$  aufweist.

3. Blisterverpackung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Mono- oder Multischichtfilm mindestens ein Cycloolefinpolymer enthält ausgewählt aus Polymeren enthaltend 0,1 bis 100 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 99,9 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse des Cycloolefinpolymers, polymerisierte Einheiten mindestens eines cyclischen Olefins der Formeln I, II, II', III, IV, V oder VI

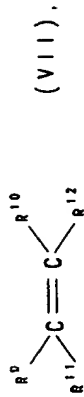




worin  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom oder einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Kohlenwasserstoffrest, wie einen linearen oder verzweigten  $C_1$ - $C_8$ -Alkylrest,  $C_6$ - $C_{18}$ -Arylrest,  $C_7$ - $C_{20}$ -Alkylenarylrest,

einen cyclischen oder acyclischen  $C_2$ - $C_{20}$ -Alkenylrest bedeuten, oder einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Ring bilden, wobei gleiche Reste  $R^1$  bis  $R^8$  in den verschiedenen Formeln I bis VI eine unterschiedliche Bedeutung haben können, worin  $n$  Werte von 0 bis 5 annehmen kann, und

50 bis 99,9 mol.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung des Cycloolefincopolymers, polymerisierte Einheiten, welche sich ableiten von einem oder mehreren acyclischen Olefinen der Formel VII



worin  $R^9, R^{10}, R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, einen linearen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten  $C_1$ - $C_{20}$ -Kohlenwasserstoffrest wie einen  $C_1$ - $C_8$ -Alkylrest oder einen  $C_6$ - $C_{18}$ -Arylrest bedeuten.

4. Blisterverpackung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Mono- oder Multischichtfilm mindestens ein Cycloolefinpolymer enthält, der durch ringöffnende Polymerisation mindestens eines der Monomere mit den Formeln I bis VI und anschließender Hydrierung der erhaltenen Produkte erhalten wird.

5. Blisterverpackung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Mono- oder Multischichtfilm mindestens ein Cycloolefinpolymer enthält, das 50 bis 99,9 mol.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung des Cycloolefincopolymers, polymerisierte Einheiten enthalten, welche sich ableiten von einem oder mehreren monocyclischen Olefinen der Formel VIII



worin  $n$  eine Zahl von 2 bis 10 ist.

6. Verwendung einer Blisterverpackung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 für die Lagerung und Transport von Arzneimitteln, insbesondere für orale Trockenpräparate.

## Zusammenfassung

## Blisterverpackung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Blisterverpackung, wobei mindestens die Abdeckfolie oder Bodenfolie einen Mono und/oder Multischichtfilm enthalten die mindestens eine Schicht aus einem Cycloolefincopolymer oder Mischungen aus Cycloolefincopolymeren und einem oder mehreren Thermoplasten aufweisen, wobei der Film bei einer relativen Feuchte von etwa 85% und einer Temperatur von etwa 23 °C eine Wasserdampfpermeation von  $\leq 0,05 \text{ g/m}^2\text{d}$ , eine Durchstoßfestigkeiten von  $\leq 20 \text{ N}$  und eine Dicke von  $\leq 100 \text{ }\mu\text{m}$  aufweist.

Fig. 1

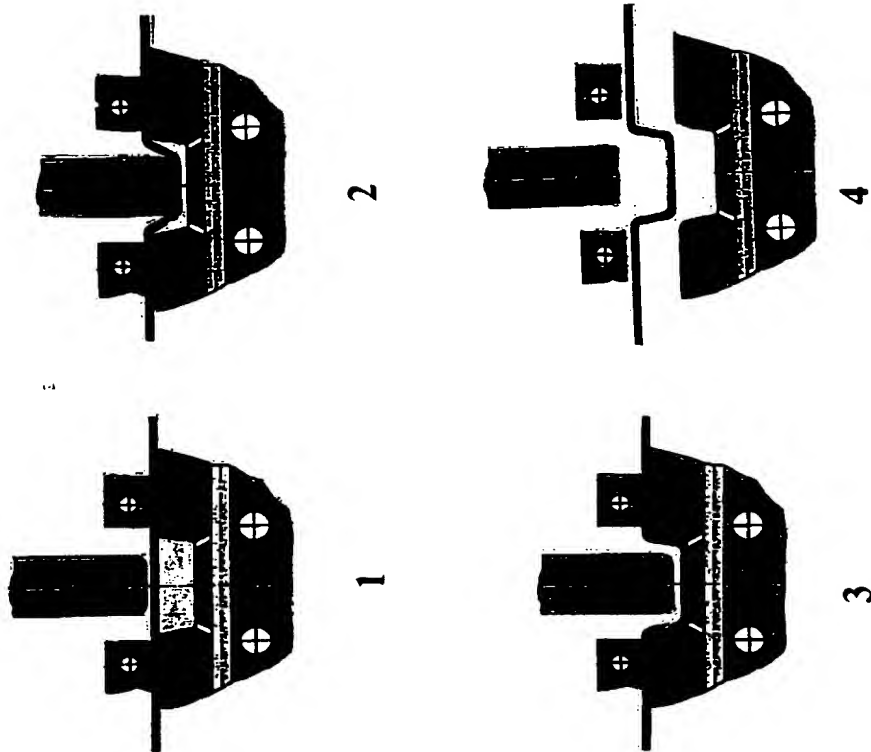


Fig. 2

